



TITLE:

体外衝撃波結石破砕術に発生した
心室性期外収縮と血中ホルモンの
関係 - とくにヒト心房性ナトリウ
ム利尿ペプチド(hANP)の意義につ
いて -

AUTHOR(S):

石原, 理裕; 石鳥, 直孝; 内田, 博仁; 渡辺, 賀寿雄; 片
岡, 肇一; 小川, 良雄; 吉田, 英機; 長山, 雅俊; 斉藤, 豊
彦

CITATION:

石原, 理裕 ...[et al]. 体外衝撃波結石破砕術に発生した心室性期外収縮と血中ホルモンの
関係 - とくにヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)の意義について -. 泌尿器科紀要
1999, 45(3): 169-173

ISSUE DATE:

1999-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114010>

RIGHT:

体外衝撃波結石破碎術に発生した 心室性期外収縮と血中ホルモンの関係 —とくにヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) の意義について—

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 吉田英機教授)
石原 理裕, 石鳥 直孝, 内田 博仁, 渡辺賀寿雄
片岡 肇一, 小川 良雄, 吉田 英機

昭和大学医学部第三内科学教室 (主任 : 片桐 敬教授)
長 山 雅 俊

昭和大学豊洲病院泌尿器科
斉 藤 豊 彦

RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA HORMONES AND VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS IN EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY —SIGNIFICANCE OF HUMAN ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE (hANP)—

Masahiro ISHIHARA, Naotaka ISHIDORI, Hiroji UCHIDA, Kazuo WATANABE,
Toshiichi KATAOKA, Yoshio OGAWA and Hideki YOSHIDA
From the Department of Urology, Showa University School of Medicine

Masatoshi NAGAYAMA
From the Third Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine

Toyohiko SAITO
From the Department of Urology, Showa University Toyosu Hospital

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) is a safe and effective treatment for upper urinary tract stones. However, the mechanism by which this treatment may be involved in causing ventricular premature contractions (VPC) is unknown. We evaluated the relationship between VPC and plasma hormones in patients treated by ESWL.

Holter monitoring was performed on 61 outpatients undergoing ESWL with electrocardiographic synchronization for upper urinary tract stones. The levels of catecholamine, plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone concentration (PAC), and human atrial natriuretic peptide (hANP) were measured before, immediately after, and 7 days after ESWL.

Systolic blood pressure increased significantly immediately after, and decreased 7 days after ESWL. VPC occurred during 23 treatments (37.7%) but during ESWL no significant relationship was observed with the treatment side or location. Epinephrine increased significantly immediately after ESWL. hANP increased significantly immediately after ESWL, and decreased 7 days later. VPC occurred in all patients who had an hANP value above 40 pg/ml before ESWL.

These results suggest that VPC is related to hemodynamic changes, and that hANP can predict VPC during ESWL.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 169-173, 1999)

Key words : ESWL, hANP, VPC

緒 言

体外衝撃波結石破碎術 (extracorporeal shock wave lithotripsy : 以下 ESWL と略す) は1980年に Chaussy¹⁾

らによって報告されて以来, 上部尿路結石に対し非観血的な治療として広く普及してきた。当初, 安全性の面においても重篤な副作用はあまりないとされてきたが, 腎血流低下や腎組織障害が相次いで報告^{2,3)}され,

長期的には晩発性高血圧発症との関連も指摘されている⁴⁾。そうした中で治療中に発生する不整脈においては当初、衝撃波の心臓に対する直接的影響を考慮し、心電図の絶対不応期に衝撃波を同調させるように改善され^{5,6)}、不整脈の発生は大幅に減少したとされた。

しかし最近、心電図に同調させなくとも安全下に ESWL をおこなえたとの報告⁷⁾や ESWL 治療中の不整脈の発生に自律神経の関与を示唆する報告⁸⁾がされるなど、不整脈の発生について衝撃波の直接的影響以外の要素も指摘されており、現在においても不整脈発生の機序について不明な点が多い。

これまで ESWL 施行中の循環器への影響についてカテコラミン、レニン活性やアルドステロンといったホルモンおよび心カテテルから検討した報告⁹⁾はなされているが、心負荷の目安の一つとされているヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (以下 hANP と略す) を測定して検討した報告はまだない。

そこで、今回われわれは心室性期外収縮に対し、従来検討されてきたホルモンに新たに hANP を加え、ESWL の循環器への影響による不整脈の発生について検討したので報告する。

対象および方法

1995年6月より1998年6月までに昭和大学泌尿器科で初診にて外来で ESWL を施行した上部尿路結石患者61例を対象とした。年齢は19歳から81歳、平均50.4±14.3歳であった。患側は右側32例、左側29例、結石部位は腎17例、尿管44例であった。なお、心疾患の既往がある症例や ESWL 施行前にカテテル操作や腎瘻を造設した患者は除外した。

砕石機種は Dornier 社製 MPL9000 を心電図上の QRS 波に同調させて使用し、前処置として全例に

pentazocine 15~30 mg の筋注を使用した。またホルター心電図 (Marquette 社製 Model 12000) を ESWL 施行24時間前に装着し、術後24時間まで検討した。また対象中の35例については術直前直後で血圧測定およびホルモン採血をおこない、そのうち11例については1週間後も同様に測定した。ホルモン項目としてはエピネフリン、ノルエピネフリン、レニン活性、アルドステロン、hANP とし、全例安静後臥位にて採血とした。測定方法はカテコラミンは HPLC、レニン活性、アルドステロン、hANP は RIA 法¹⁰⁾にて測定した。

なお、統計学的検定は Wilcoxon 検定、Mann-Whitney 検定および χ^2 乗検定を用いた。

結 果

(1) VPC 発生数および VPC 発生率

全症例中23症例 (37.7%) に VPC の発生を認めた。術中発生した単発の VPC 数は平均32.7個 (0~980個)/2時間認めた。また、2連発は2症例 (3.3%)、3連発は1症例 (1.6%) さらに6連発を1症例 (1.6%) に認めた。結石患側別では右側32症例中13症例 (40.6%)、左側29症例中10症例 (34.5%)、結石部位別では腎結石17症例中8症例 (47.0%)、尿管結石44症例中15症例 (34.9%) といずれも χ^2 乗検定にて有意差はなかった。

(2) ESWL 前後での心拍数、血圧の変化

心拍数および拡張期血圧は有意な変化を認めなかったが、収縮期血圧は術前 139.3±22.5 mmHg、直後 148.5±21.2 mmHg と有意に上昇し ($p<0.01$)、1週間後 144.5±25.5 mmHg と有意に下降した ($p<0.05$ vs 直後) (Table 1)。

(3) ESWL 前後でのホルモンの変化

Table 1. Effect of ESWL on heart rate, systolic and diastolic blood pressure before, immediately after and 7 days after ESWL

	前 (n=61)	直後 (n=61)	1週間後 (n=11)
心拍数 (/min)	69.4±12.3	70.1±11.7	67.2±8.0
収縮期血圧 (mmHg)	139.3±22.5*	148.5±21.2*,**	144.5±25.2**
拡張期血圧 (mmHg)	84.2±13.9	86.2±12.3	81.3±12.5

* $p<0.01$, ** $P<0.05$ (mean±SD)

Table 2. Effect of ESWL on plasma concentrations of epinephrine, norepinephrine, renin activity, aldosterone and human atrial natriuretic peptide before, immediately after and 7 days after ESWL

	前 (n=35)	直後 (n=35)	1週間後 (n=11)
エピネフリン (pg/ml) 100以下	37.4 ± 17.9*	57.6 ± 29.2*	44.7 ± 23.5
ノルエピネフリン (pg/ml) 100-450	354.4 ± 213.6	389.2 ± 263.2	464.6 ± 185.4
レニン活性 (ng/ml/hr) 0.3-2.9	1.36± 1.35	1.08± 0.79	1.43± 1.02
アルドステロン (pg/ml) 29.9-159	68.8 ± 26.6	65.7 ± 35.6	84.3 ± 42.4
hANP (pg/ml) 40以下	18.2 ± 13.7*	39.4 ± 35.8*,**	18.0 ± 10.2**

* $p<0.01$, ** $P<0.05$ (mean±SD)

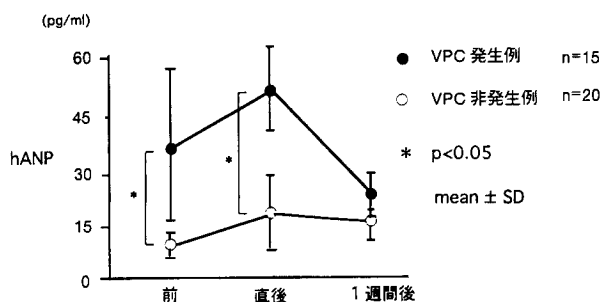


Fig. 1. The change of human atrial natriuretic peptide level in patients with and without ventricular premature contractions during ESWL.

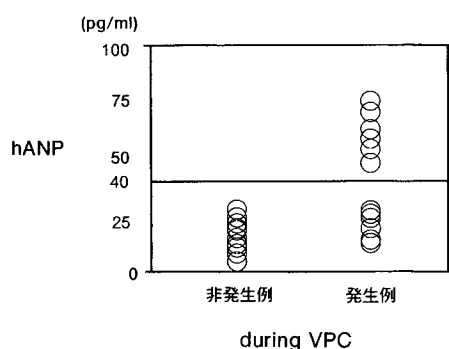


Fig. 2. The level of human atrial natriuretic peptide before ESWL in the patients with and without ventricular premature contractions during ESWL.

エピネフリンは ESWL 前 37.4 ± 17.9 pg/ml, 直後 57.7 ± 29.2 pg/ml と有意に増加し ($p < 0.05$), 1週間後 44.7 ± 23.5 pg/ml と減少する傾向を認めたが有意な差はなかった. ノルエピネフリン, レニン活性, アルドステロンはいずれも有意な変化を認めなかった. hANP は ESWL 前 18.2 ± 13.7 pg/ml, 直後 39.4 ± 35.8 pg/ml と有意な増加を認め ($p < 0.01$), 1週間後 18.0 ± 10.2 pg/ml と有意に減少した ($p < 0.05$ vs 直後) (Table 2).

(4) ホルモンと VPC 発生例と非発生例との関係

ESWL 前において hANP は, 発生例 25.6 ± 18.4 pg/ml, 非発生例 12.5 ± 3.9 pg/ml, 直後においては発生例 60.9 ± 47.5 pg/ml, 非発生例 28.1 ± 60.9 pg/ml とそれぞれ発生例が有意に高かった ($p < 0.05$) (Fig. 1). 1週間後は両群の間に有意差は認められなかった. また, 他のホルモンについては両群間に有意な差は認められなかった. なお, 今回の検討では ESWL 前に hANP 値が 40.0 pg/ml 以上だった症例においては全例, 術中 VPC の出現を認めた (Fig. 2).

考 察

ESWL は現在尿路系結石の治療方法として, 侵襲が少なく外来治療も可能という点で第一選択とされている. しかし, それでも少なからず人体への副作用は

多方面で指摘されている. その中で心臓を中心とした循環器におよぼす影響は無視出来ない. そこで今回, われわれは頻脈性不整脈である VPC の発生率をホルター心電図に記録し, ESWL 前後でホルモン動態を加味して比較検討した.

その際, 体液調節因子として主に心房筋細胞において合成され, 強力なナトリウム利尿作用や血管拡張作用を有するペプチドで心不全や腎不全の心負荷状態で高値を示す^{11,12)}とされている hANP を新たな指標として検討に加えた.

Chaussy らによると初期には ESWL 施行時に期外収縮が80%に出現したため¹³⁾, 以降は心筋の絶対不応期である QRS 期に同調させて衝撃波を発生させるように改良された^{5,6)} 現在ではペースメーカーを装着している患者に対しても安全とされている¹⁴⁾ 一般に VPC は心電図上 T-P 間において電気刺激を与えると発生するとされ, 衝撃波による刺激に対しても Diane らが動物実験にて VPC の発生を確認¹⁵⁾ し, Ector らも呼吸同調下より心電図同調下で ESWL をおこなった方が心室性不整脈の出現が少なかったと報告⁶⁾している. 現在 ESWL 施行中の VPC 発生率は 1~4%^{16,17)}といわれているが, 今回のわれわれの検討では不整脈の発生率は36.7%であり従来の発生率より大幅に高かった. これは, 第1世代の機種において Frank らは心室性不整脈の発生率を5%と報告¹⁸⁾しているのに対し, Clement らはホルター心電図に記録したところ心室性期外収縮を30%と報告¹⁹⁾していることから, 今回の症例においてもホルター心電図にすべて記録していることにより, 不整脈を見逃すことがなかったためと考えられる.

一方で, ESWL 中に発生する VPC の原因ははっきりわかっていないのが実状である. ESWL の機種が第1世代の頃は衝撃波の直接的影響以外に麻酔²⁰⁾および水槽の影響²¹⁾が関与しているとされてきた. しかし第2世代以降, 無麻酔下で乾式となつてからは, Vandeursen らは報告のなかでカテコラミンが上昇しなかったことから不整脈の発生と交感-副腎系との間の関連よりむしろ衝撃波の心臓への直接的な刺激が原因だろうと述べている²²⁾ さらに Greenstein らは右側を治療したときにより多くの VPC が発生したことから心臓に対する衝撃波の角度を誘因としてあげている⁷⁾ これに対し, われわれの今回の検討では, Zeng らの報告²³⁾と同様に患側別にまた部位別においても VPC の発生に有意な差はなく, 衝撃波が VPC 発生の直接的な原因と考えられるような結果は得られなかった. また, ストレスホルモンの一つとされるエピネフリンが術直後に上昇したことから, 直接的な臓器への影響を初めとして, 疼痛や精神的な要素といったストレスが循環動態に影響して心負荷を惹起し,

VPCの誘発につながったものと考えられた。ストレスがかかると血圧が上昇し心拍出量が増えるとされており²⁴⁾、この事は、術直後血圧およびhANPが有意な上昇を示したことから矛盾しない。また、その後hANPは術前値まで下降していることから、1週間後までには循環動態への影響は消退しているものと考えられた。Kataokaは心電図を解析することによってVPC発生の理由の一つに自律神経の賦活化も関係していると報告⁸⁾しており、ESWL中のVPCの発生を考えるに衝撃波の直接的影響以外にも無視できない因子が関係していると考えられた。

また、術前のhANPの値が非発生例より発生例に有意に高値を示し、術前の数値が正常値上限の40 pg/ml以上の症例はすべてにVPCの発生が認められた。当院においては外来患者は全員術当日朝より絶飲食とし、午後より外液系を約500 ml輸液しながらESWLを施行している。したがって脱水状態にあるのにもかかわらず、hANPが術前に高値を認めたことは、患者に潜在的な心不全状態があったと考えられ、術中のストレスや輸液負荷²⁵⁾によってさらに心負荷がかかり、VPCが発生しやすくなったと推測できる。このことより、術前にhANPを測定することはVPC発生を予測し得る一つの指標になることが示唆された。しかし、hANPは心負荷のなかで心房圧により反映するとされており^{26,27)}、同じナトリウム利尿ペプチドファミリーであり、心室負荷で分泌が亢進するとされるbrain natriuretic peptide²⁸⁾の測定についても今後検討する必要があると考えられた。

以上のことから、ESWL施行中の心負荷もVPCの発生に関わっていることが示唆された。ESWL外来治療が主流となった現在において、術前の全身状態の評価がよりいっそう求められており、VPCを予測する上でhANPを術前に測定することは有用であると考えられた。

結 語

昭和大学病院泌尿器科にて過去3年1カ月間にESWLを施行した61例について、ESWLの循環器への影響による不整脈の発生について検討し、以下の結果と結論を得た。

- 1) VPCの発生率は37.7%であった。結石部位および患側別には有意な差は認めなかった。
- 2) 収縮期血圧は術直後有意に上昇したが、1週間後には術前値に戻った。
- 3) エピネフリン値は術直後有意に増加した。hANP値は術直後有意に増加したが、1週間後には術前値に戻った。
- 4) ESWL施行中のVPC発生について、循環動態の変化が関与していることが示唆された。

- 5) 術前にVPCの発生を予測するうえでhANPは一つの指標になり得ると思われた。

文 献

- 1) Chaussy CH, Brendel W and Schmiedt E: Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* **2**: 1265-1268, 1980
- 2) Newmann R, Hackett R, Senior D, et al.: Pathologic effect of ESWL on canine renal tissue. *Urology* **29**: 194-200, 1987
- 3) 片岡肇一, 笠原敏男, 小橋川啓, ほか: 体外衝撃波結石破碎術 (ESWL) 前後における腎血流変化の検討—超音波カラー Doppler断層法を用いて—。日泌尿会誌 **84**: 851-856, 1993
- 4) Lingman JE and Kulb TB: Hypertension following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* **137**: 142A, 1987
- 5) Chaussy CH and Schmiedt E: Shock wave treatment for stones in the upper urinary tract. *Urol Clin North Am* **10**: 743-750, 1983
- 6) Ecter H, Janssens L, Baert L, et al.: Extracorporeal shock wave lithotripsy and cardiac arrhythmia. *PACE (Pacing Clin Electrophysiol)* **12**: 1910-1917, 1989
- 7) Greenstein A, Kaver I, Lechtman V, et al.: Cardiac arrhythmias during nonsynchronized extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* **154**: 1321-1322, 1995
- 8) Kataoka H: Cardiac dysrhythmias related to extracorporeal shock wave lithotripsy using a piezoelectric lithotripter in patients with kidney stones. *J Urol* **153**: 1390-1394, 1995
- 9) Behnia R, Moss J, Graham JB, et al.: Hemodynamic and catecholamine response associated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Clin Anesth* **2**: 158-162, 1990
- 10) 浜 典男, 中尾一和, 向山政志, ほか: ヒト血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド測定キット「シオノリア ANP」の基礎的ならびに臨床的検討。基礎と臨 **25**: 455-462, 1991
- 11) Saito Y, Ishibashi M, Nakaoka H, et al.: Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* **76**: 115-124, 1987
- 12) 直見晶二郎, 梅田照久, 岩岡大輔, ほか: 慢性腎不全患者における血中の hANP 動態。日内分泌会誌 **65**: 152-160, 1989
- 13) Chaussy C, Schmiedt E, Joram D, et al.: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for treatment of urolithiasis. *Urology* **23**: 59-66, 1984
- 14) Theiss M, Wirth MP, Frohmüller, et al.: Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with cardiac pacemakers. *J Urol* **143**: 479-480, 1990
- 15) Dalecki D, Keller BB, Carstensen EL, et al.: Thresholds for premature ventricular contractions

- in frog hearts exposed to lithotripter fields. *Ultra-sound Med Biol* **17**: 341-346, 1991
- 16) Coptcoat MJ, Webb DR, Kellett MJ, et al.: The complications of extracorporeal shock wave lithotripsy: management and prevention. *Br J Urol* **58**: 578-580, 1986
 - 17) 間宮良美, 栃木真人, 塩沢寛明, ほか: 外来施行の体外衝撃波碎石術における合併症. *臨泌* **45**: 567-572, 1995
 - 18) Frank M, Mcateer EJ, Cohen DJ, et al.: One hundred cases of anesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Ann R Coll Surg Engl* **67**: 541-543, 1985
 - 19) Clement P, Baudin F, Molisot P, et al.: Anesthésie péridurale thoracique pour la lithotritie extracorporelle. comparaison de quatre solutions anesthésiques. *Ann Fr Anesth Reanim* **6**: 173-177, 1987
 - 20) Duvall JO and Griffith DP: Epidural anesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Anesth Analg* **64**: 544-546, 1985
 - 21) Arborelius M, Balldin UI, Lilja B, et al.: Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. *Aerospace Medicine* **43**: 592-598, 1972
 - 22) Vandeursen H, Tjandramaga B, Verbesselt R, et al.: Anesthesia-free extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with renal calculi. *Br J Urol* **68**: 18-24, 1991
 - 23) Zeng ZR, Lindstedt E, Roijer A, et al.: Arrhythmia during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Urol* **71**: 10-16, 1993
 - 24) Freyschuss U, Hjemdahl P, Juhlin-Dannefelt, et al.: Cardiovascular and sympathoadrenal response to mental stress-influence of β blockade. *Am J Physiol* **255**: H1443-H1451, 1988
 - 25) Lang RE, Tholken H, Ganten D, et al.: Atrial natriuretic factor -a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* **314**: 264-266, 1985
 - 26) Bates ER, Shenker Y and Grekin RJ: The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* **73**: 1155-1161, 1986
 - 27) Hirata Y, Nozaki A, Toda I, et al.: Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in patients with atrial tachycardia. *Jpn Heart J* **28**: 53-61, 1987
 - 28) Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al.: Human brain natriuretic peptide: a novel cardiac hormone. *Lancet* **335**: 801-802, 1990

(Received on November 25, 1998)

(Accepted on January 26, 1999)

(迅速掲載)